

## **Efek Penghambatan Terhadap Pertumbuhan Tumor Paru dan Uji Ketoksikan Akut Ekstrak Kapsul *Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao* Pada Mencit (*Mus musculus*) dan Tikus (*Ratus tanezum*)**

Ahmad Fudholi, Edy Meiyanto, Imono Argo Donatus, Arief Nurrochmad, Arief Rahman Hakim & Retno Murwanti

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

**Inhibitory Phases Effect of The Lung Cancer And Acute Toxicity of Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao Capsule Extracts in House mice (*Mus musculus*) and Rat (*Ratus tanezum*).** Efforts to find anticancer agents have been developed nowadays, some of them are focused in traditional herbs. One of the available products in the market that claims effective to cure cancer is the Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao, PT. Daun Teratai extract containing CAPSULE (CSTRLY extract). The aim of this study is to examine of confession of some people which are using the useful of medicine CSTRLY extract capsule through inhibitor laboratory effect of the CSTRLY extract in the initiation and post initiation phases of the lung cancer in mice and rats that had been induced by either Benzo[ $\alpha$ ]pyrene (BP) or Dimetilbenz[ $\alpha$ ]antrazene (DMBA) and to clarify the potency of acute toxicity and specific toxic manifestations of the phytopharmaca.

The results showed that the CSTRLY extract can reduce the cancer incidence caused by carcinogen, BP and DMBA. Moreover, the extract can also inhibit the cancer growth in the mice and rats, especially in the early post-initiation phase. Further, the histopathological evaluation showed that up to the highest dose level that technically could be administrated to the animals (12500 mg/kg bw), no animal death was occurred. Furthermore, the ADG values for male and female rats indicated no significant different ( $P > 0.05$ ) that relative to the control group. No animals were shows physical symptom as a toxic manifestation. It's indicated that the phytopharmaca no influenced to somatomotor and nervous system. Within the dose range administrations, no detectable morphological toxic effects or histopathological changes of the liver, spleen, heart, and lungs were observed. the acute toxicity value of Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao Capsule was very low (or minimal almost non-toxic with  $LD_{50} > 12500$  mg/kg bw) and the spectrum of toxic effects of the phytopharmaca were considered negligible.

**Key words:** Ekstrak, CSTRLY, mice and rat, BP, DMBA, carsinogenesis, lung cancer

### **PENDAHULUAN**

Menurut Badan Kesehatan Dunia (WHO) penyakit Kanker termasuk dalam urutan teratas dari kelompok penyakit yang berbahaya. Didunia, penyakit kanker menempati urutan kedua

setelah penyakit jantung, sedangkan di Indonesia penyakit kanker menempati urutan keenam penyakit yang menyebabkan kematian (King 2002).

Kanker adalah suatu penyakit sel dengan ciri gangguan atau kegagalan mekanisme pengatur multiplikasi dan

fungsi homeostatis lainnya pada organisme multiseluler. Sel kanker mempunyai ciri khusus pada fenotipnya, yang disebabkan karena adanya mutasi pada genotipnya, yaitu mampu mencukupi kebutuhan sinyal pertumbuhannya sendiri, tidak sensitif terhadap sinyal antiproliferatif, mampu menghindari mekanisme apoptosis, memiliki potensi tak terbatas untuk replikasi, mampu menginduksi angiogenesis serta mampu menginvasi jaringan di sekitarnya dan membentuk metastasis (Hanahan & Weinberg 2000). Sel kanker mengganggu sel inang karena menyebabkan: (1) desakan akibat pertumbuhan tumor; (2) penghancuran jaringan tempat tumor berkembang atau bermetastatis; (3) gangguan sistematik lain sebagai akibat sekunder pada pertumbuhan sel kanker (Murray *et al.* 1990; Gibson & Skett. 1991; Nafrialdi & Ganiswara 1995)

Karsinogenesis adalah proses perubahan sel-sel yang berangsur-angsur berkelakuan sebagai sel-sel kanker atau bisa dikatakan sebagai proses dimana sel berubah menjadi sel-sel kanker atau bisa dikatakan sebagai proses dimana sel berubah menjadi sel maligna (kanker) (Muchlisoh 1998; van de Velde *et al.* 1999).

Obat kanker bekerja tidak selektif dan juga menghambat sel-sel normal yang tumbuh cepat dan memiliki aktivitas pembelahan sel yang cukup tinggi seperti sel-sel sumsum tulang, epitel germinativum, mukosa saluran cerna, folikel rambut dan jaringan limfosit (Nafrialdi & Ganiswara 1995; Dean 1998). Selanjutnya Untuk melakukan pembedahan bahan pengobatan penyakit tersebut

sangat diperlukan acuan peraturan Menteri Kesehatan R.I. Nomor: 760/Menkes/Per/IX/1992. Selanjutnya untuk memenuhi persyaratan peredaran sediaan obat, calon fitomarmaka bersangkutan harus lolos berbagai uji praklinik dan klinik baku. Termasuk dalam uji praklinik, salah satunya adalah uji ketoksikan.

Ketoksikan akut adalah derajat efek toksik suatu senyawa pada hewan uji tertentu, yang terjadi dalam waktu singkat setelah pemberiannya dalam dosis tunggal. Hewan uji yang digunakan paling tidak dua jenis hewan, satu jenis hewan pengerat dan satu jenis hewan bukan pengerat (Loomis 1978; Anonim 1992; 1993; Salmon & Sartorelli 1998; Cassady *et al.* 1999).

Salah satu obat tradisional anti kanker adalah ekstrak Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao (CSTRLY) dalam sediaan kapsul yang diproduksi oleh Perusahaan Jamu Daun Teratai Natural Chinese Medicine Industry di Bandung, Jawa Barat, Indonesia. Ekstrak CSTRLY adalah ramuan tradisional yang terbuat dari tumbuh-tumbuhan yang diambil dari daratan Cina yang diperoleh dari berbagai tempat di Propinsi Yunan. Dari bahan-bahan ini kemudian diolah dan diproduksi di Indonesia sebagai ekstrak dalam sediaan kapsul. Tumbuh-tumbuhan alami tersebut adalah *Form japonicus* Fr, *Radix Pseudo ginseng*, *Ligustrum wallichii* Franchet dan *Atractylodes macrocephala* Koidzumi (Anonim 2000).

Kapsul tersebut telah digunakan oleh masyarakat Indonesia. Menurut informasi yang terkumpul selama ini, para

pengguna telah merasakan manfaatnya. Dua pengakuan pengguna kapsul tersebut yakni Agus Hutrisal dan Tati S di dalam artikel Majalah Kartini 2184 Januari 2007 mengungkapkan bahwa masing-masing merupakan penderita kanker paru stadium IIIB yang menyebar ke getah bening, jantung trakea dan kanker payudara stadium IIA dan telah menjalankan khemoterapi dan keduanya menginformasikan bahwa adanya kapsul herbal **Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao, PT. Daun Teratai** yang telah dikonsumsi menyebabkan kesembuhan total dan berat badan kembali normal

Berdasarkan pengakuan sebagian masyarakat dan bukti kesembuhan tersebut, maka dilakukan penelitian yang bertujuan untuk melakukan pengujian ketoksikan akut Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao untuk mengetahui: (1) Potensi ketoksikan akutnya, yang dinyatakan sebagai kisaran dosis letal tengah (LD50); (2) Mekanisme yang memerantarai terjadinya kematian hewan uji; dan (3) Spektrum efek toksik yang khas dari calon fitofarmaka. Selanjutnya untuk mengetahui pengaruh penghambatan ekstrak CSTRLY terhadap pertumbuhan tumor paru fase inisiasi dan post inisiasi dilakukan uji pada mencit dan tikus karena pemberian Benzo( $\alpha$ )-pirena (BP) dan imetilbenz( $\alpha$ ) antrazena (DMBA).

## BAHAN DAN CARA KERJA

Ekstrak Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao (CSTRLY), diperoleh dari Perusahaan Jamu PT. Daun Teratai Natural Chinese Medicine Industry di Bandung,

Jawa Barat, Indonesia yang beratnya tiap kapsul adalah 200 mg ekstrak.

Benzo( $\alpha$ )pirena dan 7,12-Dimethylbenz[ $\alpha$ ]antharance (DMBA) diperoleh dari *Sigma Chemical Co*, Australia. Bahan-bahan kimia yang lain seperti pelarut, dimetilsulfoksida (DMSO), eter, formalin 10% digunakan atau berfungsi sebagai pereaksi. Mencit (*Mus musculus*) strain balp/c umur 2,5-3 bulan (pada masa estrus) diperoleh dari Biofarma Bandung, Jawa Barat, Indonesia; mencit tersebut dikandangkan bersama mencit pejantan. Untuk setiap 5-7 ekor induk dapat digunakan satu ekor pejantan. Seminggu kemudian setiap mencit induk yang menunjukkan tanda-tanda kehamilan dikandangkan (dilakukan pada hari ke-21 setelah perkawinan). Selanjutnya tikus rumah.

Anak mencit yang baru lahir dibagi dalam lima kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 10-15 ekor anak mencit. Kelompok kesatu disuntik secara intraperitoneal dengan karsinogen [Penelitian dilakukan dalam dua seri; seri 1 (satu) menggunakan Benzo( $\alpha$ )pirena dan seri 2 (dua) menggunakan Dimetilbenz[ $\alpha$ ] antrazena yang dilarutkan dalam Dimetilsulfoksida (DMSO)] pada hari ke-1, ke-8 dan ke-15 setelah kelahiran dengan dosis masing-masing sebesar 0,2  $\mu$ mol, 0,4  $\mu$ mol dan 0,8  $\mu$ mol. Volume maksimum setiap kali penyuntikan adalah 20  $\mu$ l. Satu kelompok digunakan sebagai kontrol kanker (tidak mendapat perlakuan apapun sampai akhir penelitian). Kelompok kedua, ketiga dan keempat pada uji fase inisiasi mulai hari ke-1 sampai hari ke-30 diberikan suspensi stok ekstrak CSTRLY masing-

masing secara berturut-turut sebesar 450 mg/kg BB, 750 mg/kg BB dan 1500 mg/kg BB; sedang pada uji efek fase post inisiasi, pemberian ekstrak dilakukan setelah hari ke 30 hingga akhir eksperimen dengan dosis yang sama dengan uji inisiasi. Kelompok kelima disuntik secara intraperitoneal dengan DMSO dengan dosis dan waktu yang sama dengan kelompok satu. Kelompok kelima digunakan sebagai kontrol pelarut DMSO.

Setelah mencit berumur 21 hari, bisa disapih dari induknya dan dipisahkan antara mencit jantan dan betina untuk menghindari terjadinya perkawinan selama penelitian.

Penelitian pada tikus dilakukan terhadap tikus betina (*Rattus tanezumi*) yang telah berumur 50 hari diperoleh dari Fakultas Farmasi-UGM. Tikus dikelompokkan sebagaimana pada mencit. Semua tikus diberi DMBA intra gastric dengan dosis 2 mg/kg BB dalam larutan minyak jagung. Kelompok uji efek fase inisiasi diberi ekstrak setiap hari mulai hari ke 35 hingga 1 hari setelah pemberian DMBA dengan dosis 450, dan 1500 mg/kg BB. Sedang kelompok uji efek fase post inisiasi pemberian ekstrak dilakukan pada bulan pertama setelah pemberian DMBA. Enam bulan setelah pemberian DMBA, tikus dikorbankan, sedang mencit dikorbankan pada umur 4 bulan.

Hewan korban tersebut selanjutnya diambil organ seperti paru, limpa, jantung, ginjal, lambung dan kolon untuk diamati ada tidaknya nodul tumor pada setiap organ secara makroskopis dan dilanjutkan pemeriksaan mikroskopis dengan histo-patologis.

Pembuatan Suspensi Stok Ekstrak CSTRLY. Ditimbang sebanyak 600 mg ekstrak CSTRLY. Ekstrak disuspensikan dengan menggunakan aquadest sebanyak 10 ml. Larutan stok ekstrak CSTRLY setiap akan diberikan kepada hewan uji, selalu diberikan dalam keadaan segar.

Intensitas karsinogenisitas dinyatakan sebagai prosentase mencit yang menderita tumor pada setiap kelompok serta banyaknya tumor rata-rata per organ paru setiap mencit di dalam setiap kelompok.

Data yang diperoleh dibandingkan antar kelompok kontrol pelarut DMSO, kelompok kontrol kanker dan kelompok perlakuan. Analisis statistik yang digunakan dengan analisis varian (ANOVA) dilanjutkan dengan uji Scheffe.

Untuk menguji ketosikan digunakan satu jenis hewan uji, yakni tikus putih galur SD, jantan dan betina dewasa (lebih kurang 60 hari) dengan bobot badan pada awal penelitian lebih kurang 140 g. Hewan uji diperoleh dari Laboratorium Farmakologi & Toksikologi, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.

Hewan uji dikarantina dan diaklimatisasikan selama satu minggu. Tikus dipelihara pada kamar hewan yang dengan suhu ruangan dipertahankan pada  $24 \pm 2^\circ \text{C}$ , kelembaban  $55 \pm 10\%$ , ventilasi udara 11–13 kali perjam, dan iluminasi 12 jam per hari (jam 07.00 – 19.00 WIB).

Hewan uji dikandangkan pada sangkar plastik Econ (W 340 X D 400 X H 185 mm) yang diberi alas sekam (setiap sangkar di isi 5 ekor tikus jantan atau betina), tikus diberi pakan pelet

(PPOM, Ditjen POM, Depkes R.I.) dan air minum matang secukupnya dalam botol minuman.

Bahan uji berupa Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao dari P.J. Daun Teratai, dengan informasi:

Nama: Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao. Sifat-sifat fisik: Warna coklat tua (keabu-abuan)

Sediaan uji Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao disiapkan sebagai suspensi dalam PVP 10 %. Berhubung stabilitas sediaan uji belum diketahui dengan pasti, penyiapan untuk penelitian ini selalu dibuat segar.

Untuk melakukan penetapan dosis sediaan uji, dosis terendah sampai tertinggi ditetapkan berdasarkan hasil orientasi, dengan faktor perkalian tetap 8,55. Dosis terendah 20 mg/Kg BB meliputi dosis terapi Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao yang apabila dikonversikan ke manusia adalah kurang lebih sebesar 225 mg untuk berat badan 70 kg, yang diperoleh secara kasar dengan mengikuti tatacara pendekatan konversi dosis antar jenis hewan (Laurence & Bacharach 1964 cit Donatus dkk. 1992).

Dosis tertinggi 12500 mg/Kg BB merupakan dosis yang secara teknis dapat diterima oleh hewan uji (sebatas volume maksimum yang boleh diberikan pada tikus). Dosis tertinggi ini lebih kurang 625 kali dosis terendah (meliputi dosis terapi pada manusia).

Pengelompokan dan Perlakuan pada dasarnya tata cara pengujian dan evaluasi uji ketoksikan akut Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao mengikuti model yang disarankan oleh WHO (1978; 1993).

Untuk tikus jantan, 25 tikus jantan dibagi menjadi lima kelompok sama banyak secara rambang (acak). Kelompok I, digunakan sebagai kontrol negatif, diberi PVP 10 % dosis 12500 mg/Kg BB. Kelompok II, diberi suspensi Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao dosis 20 mg/Kg BB. Kelompok III, IV, dan V, berturut-turut diberi suspensi Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao dosis 180; 1462; dan 12500 mg/Kg BB.

Untuk tikus betina, pengelompokan hewan uji dan perlakuan sama seperti tikus jantan. Untuk melakukan pemberian perlakuan, suspensi kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao diberikan pada hewan uji sesuai dengan jalur yang akan diterapkan pada manusia, lewat oral. Frekuensi pemberian tunggal, 1 (satu) kali selama masa uji berlangsung. Selanjutnya sebelum perlakuan, hewan uji dipuaskan dahulu selama 18 – 24 jam, dengan tetap diberi air minum secukupnya (*ad libitum*).

Selama penelitian dilakukan juga pengamatan atau pengukuran terhadap gejala-gejala toksik dan kematian, perubahan berat badan (pengamatan fisik atau klinik), dan patologi organ-organ penting hewan uji. Pengamatan fisik (klinik) gejala-gejala toksik dilakukan selama 14 hari. Hal ini dilakukan mengingat sampai peringkat dosis tertinggi yang secara teknis dapat diberikan, suspensi kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao tidak menyebabkan kematian hewan uji. Pengamatan fisik terhadap gejala-gejala toksik, dilakukan sesering mungkin pada masa 24 jam pertama, dan paling tidak sekali sehari



**Gambar 1.** Nodul tumor tampak seperti bintik-bintik kecil yang berwarna putih kekuningan atau putih agak keruh (tanda panah)



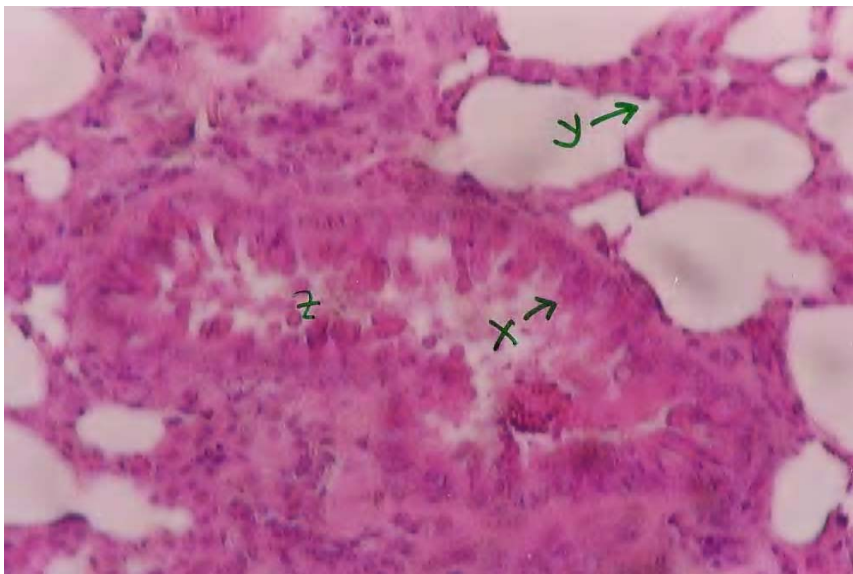
**Gambar 2.** Gambaran mikroskopis paru normal (perbesaran 40 X)

pada masa pengamatan hari berikutnya (09.00 – 12.00 WIB).

Berat badan hewan uji ditimbang pada hari ke nol, tiga, lima, delapan, sebelas, dan empat belas. Patologi organ semua hewan uji yang masih hidup, dan pada akhir hari ke 14 masa uji dikorbankan dengan cara dekapitasi

serviks. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan gros patologi (makroskopi) adanya kelainan organ dan jaringan yang ada dalam rongga sefalik, toraik, dan abdomen.

Beberapa organ penting (hati, ginjal, limpa, jantung, paru, lambung, dan usus) dari dua tikus pada masing-masing



**Gambar 3.** Gambaran mikroskopis paru yang terkena kanker (perbesaran 100 X)

**Tabel 1.** Hasil uji penghambatan karsinogenesis BP oleh ekstrak CSTRLY fase inisiasi dan post inisiasi

Kelompok	Jml Mencit (ekor)	Jml Mencit Terkena Tumor	Rata-rata Nodul/Paru ± SE	Kejadian Tumor (%)	Penghambatan (%)
<b>Fase inisiasi</b>					
Kontrol DMSO	4	-	-	0	0
Kontrol BP	5	5	6,40 ± 1,1662	100	0
BP + Obat Dosis I	6	6	3,17 ± 0,3073	100	50,47
BP + Obat Dosis II	5	4	2,75 ± 0,6292	80	57,03
BP + Obat Dosis III	5	4	1,50 ± 0,2887	80	76,56
<b>Fase post inisiasi</b>					
Kontrol DMSO	4	-	-	0 %	0 %
Kontrol BP	5	5	6,40 ± 1,1662	100 %	0 %
BP + Obat Dosis I	3	3	1,33 ± 0,33	100%	79,22 %
BP + Obat Dosis II	8	8	3,75 ± 0,75	100 %	41,40 %
BP + Obat Dosis III	6	4	1,25 ± 0,25	67 %	80,46 %

kelompok dipersiapkan untuk dibuat preparat histopatologi mengikuti metode pengecatan hematoksisilineosin.

## HASIL

### A. Efek penghambatan

#### Karsinogenitas BP dan DMBA pada mencit

Hasil pembedahan dan pemeriksaan secara mikroskopis, semua anak mencit yang disuntik intraperitoneal dengan BP dan DMBA, pada hari ke-1, ke-8 dan ke-15 setelah kelahiran, menunjukkan adanya pertumbuhan tumor pada paru mencit. Tumor tersebut dapat dilihat dan dikenali secara mikroskopis berupa nodul kecil berwarna putih kekuningan atau putih agak keruh yang berdiameter antara 0,5-1,0 mm. Pengamatan ini dilakukan

setelah organ paru difiksasi atau diawetkan dengan larutan formaldehida 10% selama 24 jam (Gambar 1).

Hasil pengamatan secara mikroskopis (Gambar 2) tampak sel-sel epitel bronkus selapis yang tersusun rapi (tanda X), alveolus tampak jernih tidak ada penyumbatan (tanda Y) dan bronkheolus juga tampak jernih (tanda Z). Sedangkan sel-sel epitel bronkus tidak lagi tersusun selapis sel yang rapi melainkan susunannya menjadi tidak beraturan karena overproliferasi (tanda X). Selain itu juga alveolus tampak keruh dan terjadi penyumbatan pada alveolus karena sel-sel tersebut berproliferasi berlebih sehingga membentuk suatu tumor (tanda Y). Hal ini juga dapat dilihat pada bronkheolus nampak terjadi penyumbatan yang diakibatkan oleh overproliferasi sel-sel tersebut (tanda Z), hal yang

**Tabel 2.** Hasil perhitungan ANOVA satu jalan

Kelompok	SD	SE	Interval
BP Kontrol	2,6077	1,1662	3,1621-9,6379
BP + Obat Dosis I	0,7528	0,3073	2,3767-3,9567
BP + Obat Dosis II	1,2583	0,6292	0,7478-4,7522
BP + Obat Dosis III	0,5774	0,2887	0,5813-2,4187

**Tabel 3.** Hasil Uji *Scheffe*

Kelompok (I)	Kelompok (J)	Selisih Rerata (I-J)	SE	Signifikansi
BP Kontrol	BP + Obat Dosis I	3,2333*	0,9353	0,028
BP Kontrol	BP + Obat Dosis II	3,6500*	1,0361	0,025
BP Kontrol	BP + Obat Dosis III	4,9000*	1,0361	0,003
BP + Obat Dosis I	BP + Obat Dosis II	0,4167	0,9970	0,981
BP + Obat Dosis I	BP + Obat Dosis III	1,6667	0,9970	0,450
BP + Obat Dosis II	BP + Obat Dosis III	1,2500	1,0921	0,730

Keterangan: \* berbeda dalam taraf 95 %



demikian merupakan ciri khas dari sel-sel kanker (Gambar 3).

#### **Penghambatan karsinogenisitas oleh ekstrak CSTRLY pada mencit**

Secara statistika, mencit yang digunakan memberikan respon yang homogen atau terdistribusi homogen terhadap karsinogen setelah dilakukan pengamatan tumor pada umur 4 bulan, sehingga dapat menggambarkan efek relatif tumorigenesitas BP dengan atau tanpa pemberian ekstrak obat ( $P < 0,02$ ).

Tabel 1 nampak pelarut pembawa yaitu DMSO yang digunakan untuk melarutkan BP tidak menunjukkan adanya efek karsinogenik pada paru

mencit dan organ yang lain. Ekstrak obat **CSTRLY** fase inisiasi dosis I dapat menurunkan prosentase timbulnya tumor paru pada mencit sebesar 50,47%, ekstrak **CSTRLY** dosis II dapat menurunkan prosentase tumbuhnya tumor paru pada mencit sebesar 57,03% dan ekstrak **CSTRLY** dosis III dapat menurunkan prosentase tumbuhnya tumor paru pada mencit sebesar 76,56%. Sedang pemberian obat pada fase post-inisiasi juga menunjukkan penurunan prosentase kejadian tumor yang signifikan. Secara statistika, dengan menggunakan ANOVA ada perbedaan yang signifikan 95% ( $P < 0,05$ ) (Tabel 2 & 3).

**Tabel 4.** Prosentase penurunan jumlah nodul masing-masing kelompok

Kelompok	Jml mencit (ekor)	Jml mencit terkena kanker	Rata-rata Nodul/paru	kejadian kanker (%)	Penghambatan kanker (%)
Kontrol DMSO	10	-	-	0	0%
DMSO + Dosis II	6	-	-	0	0%
Kontrol DMBA	10	9	24,78	90	0%
Inisiasi DMBA + Obat dosis I	8	6	11,50	75	53,59
Inisiasi DMBA + Dosis II	8	4	9,50	50	61,67
Post-Inisiasi DMBA + Dosis I	3	3	17,67	100	28,69
Post-Inisiasi DMBA + Dosis II	6	4	11,25	66,7	54,60

**Tabel 5.** Data jumlah mencit yang hidup masing-masing kelompok selama perlakuan

Perlakuan	$\Sigma$ mencit awal	$\Sigma$ mencit satu bulan	$\Sigma$ mencit dua bulan	$\Sigma$ mencit tiga bulan	$\Sigma$ mencit empat bulan
Kontrol DMBA	48	22	10	8	3
Kontrol DMSO	22	16	16	14	11
Inisiasi Obat Dosis I	21	8	8	8	8
Inisiasi Obat Dosis II	26	11	11	9	8
Post-Inisiasi Obat Dosis I	28	18	5	3	3
Post-Inisiasi Obat Dosis II	16	12	7	7	6

Tabel 6 Prosentase daya hidup mencit untuk tiap-tiap perlakuan dalam kurun waktu tertentu

Perlakuan	Awal	1 bulan	2 bulan	3 bulan	4 bulan
Kontrol DMBA	100	45,83	20,83	16,67	6,25
Kontrol DMSO	100	72,72	72,72	63,64	50,00
Inisiasi Obat Dosis I	100	38,10	38,10	38,10	38,10
Inisiasi Obat Dosis II	100	42,31	42,31	34,62	30,77
Post-Inisiasi Obat Dosis I	100	64,43	17,86	10,72	10,72
Post-Inisiasi Obat Dosis II	100	75,00	43,75	43,75	37,50

Hasil perhitungan dengan menggunakan ANOVA, BP Kontrol ada satu data yang berada di luar interval yaitu pada BP Kontrol 4 karena jumlah nodul lebih dari batas atas yaitu 9,6379 maka data tersebut tidak dapat digunakan. Sedangkan untuk data yang lain bisa digunakan untuk perhitungan karena berada dalam interval baik batas atas dan bawah dengan hasil perhitungan ANOVA menunjukkan hasil signifikan ( $P < 0,05$ )

Uji Scheffe memperlihatkan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ketiga dosis terdapat perbedaan yang signifikan ( $P < 0,05$ ) (Tabel 3), tetapi sebaliknya dari ketiga kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan signifikansinya ( $P > 0,05$ ). Hal ini kemungkinan bisa disebabkan karena pemberian obat yang tidak dapat masuk semua karena pemberian obat dilakukan pada saat mencit berumur 1 hari sampai berumur 30 hari. Mencit memiliki lambung dengan volume yang sangat kecil ( $< 0,5$  ml) sehingga suspensi obat tidak dapat masuk semua karena volume lambung mencit yang sangat kecil tersebut.

Uji yang sama hanya dilakukan dengan menggunakan senyawa karsinogen yang berbeda yaitu DMBA. Hasil yang diperoleh (Tabel 4) ternyata menunjukkan hasil yang sama dengan uji menggunakan ekstrak CSTRLY yaitu mampu menghambat pertumbuhan tumor paru, baik pada fase inisiasi maupun fase post-inisiasi.

Pemberian ekstrak CSTRLY juga dapat menambah daya tahan hewan percobaan. Kenaikan daya tahan ini terlihat sejak bulan kedua setelah pemberian karsinogen (Tabel 5-6) pada tikus yang diberi obat pada fase inisiasi.

#### **Penghambatan Ekstrak Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao (CSTRLY), PT. Daun Teratai terhadap Pertumbuhan Tumor Paru.**

Hasil uji penghambatan Ekstrak CSTRLY terhadap pertumbuhan tumor paru pada tikus yang diinduksi dengan DMBA dapat dilihat pada Tabel 7. Perlakuan inisiasi dosis I mampu menurunkan prosentase tikus yang terkena nodul tumor paru-paru sebesar 25%, dengan prosentase penghambatan terhadap tumor paru sebesar 50%.

Inisiasi dosis II mampu menurunkan prosentase tumbuhnya nodul tumor paru sebesar 41,7%, dengan prosentase penghambatan terhadap tumor paru sebesar 83,4%. *Post* inisiasi dosis I mampu menurunkan prosentase tikus yang terkena nodul tumor paru-paru sebesar 38,9%, dengan prosentase

penghambatan terhadap tumor paru sebesar 77,8%. *Post* inisiasi dosis II mampu menurunkan prosentase tikus yang terkena nodul tumor paru-paru sebesar 40%, dengan prosentase penghambatan terhadap tumor paru sebesar 80%. *Post* inisiasi dosis III mampu menurunkan prosentase tikus

**Tabel 7..** Penghambatan Ekstrak CSTRLY terhadap pertumbuhan tumor paru pada tikus yang diinduksi dengan DMBA

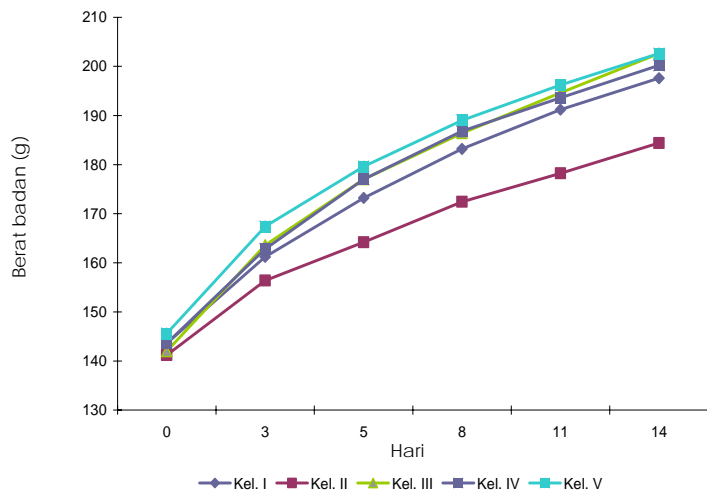
Kelompok Perlakuan	Jml tikus	Rata-rata Nodul Paru	Kejadian Tumor Paru (%)	Penghambatan (%)
Kontrol Corn Oil	10	0,00	0 %	-
Kontrol DMBA *	10	2,00	50 %	-
Inisiasi DMBA + Obat Dosis I	12	1,67	25 %	50,00%
Inisiasi DMBA + Obat Dosis II	12	2,00	8,3 %	83,40%
Post-Inisiasi DMBA + Obat Dosis I	9	1,00	11,1 %	77,80%
Post-Inisiasi DMBA + Obat Dosis II	10	7	10 %	80,00%
Post-Inisiasi DMBA + Obat Dosis III	12	1,67	25 %	50,00%

**Tabel 8.** Jumlah tikus yang mati (% respons) selama masa 14 hari setelah pemberian lewat oral suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao*

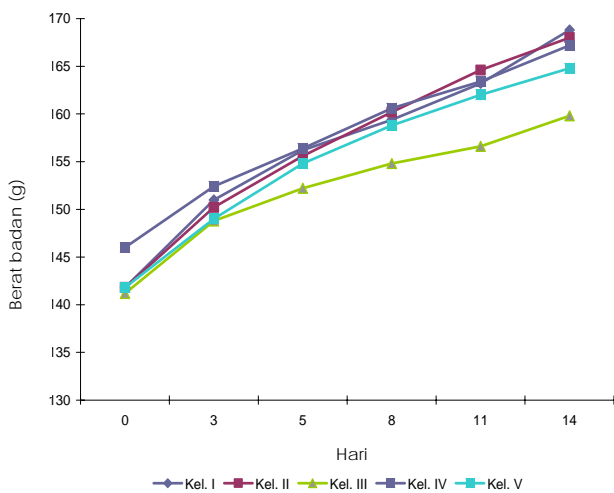
Kelompok	Perlakuan (p.o, mg/Kg BB)	N	Jumlah-mati (% respons)		LD <sub>50</sub> semu (mg/Kg BB)
			Jantan	Betina	
I	PVP (12500)	5	0 (0)	0 (0)	> 12500
II	DT (20)	5	0 (0)	0 (0)	
III	DT (180)	5	0 (0)	0 (0)	
IV	DT (1462)	5	0 (0)	0 (0)	
V	DT (12500)	5	0 (0)	0 (0)	

Keterangan:

DT = Suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao*



**Gambar. 4.** Pengaruh pemberian suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran ling Yao* dosis 20-12500 mg/Kg BB terhadap perkembangan berat badan normal tikus jantan selama 14 hari.



**Gambar. 5.** Pengaruh pemberian suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran ling Yao* dosis 20-12500 mg/Kg BB terhadap perkembangan berat badan normal tikus betina selama 14 hari.

Tabel 9. Hasil pemeriksaan fisik (purata kenaikan berat badan per hari=ADG) dan gejala-gejala toksik selama 14 hari terhadap tikus jantan dan betina akibat pemberian suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao* dosis tunggal lewat oral.

Kelompok	Perlakuan (p.o, mg/Kg BB)	Kelami n	n	X ±KB ADG (g/hari)	Gejala <sup>c</sup> Toksik
I	PVP 10% (12500)	Jantan	5	3,85 ± 0,15	-
		Betina	5	1,93 ± 0,02	-
II	DT (20)	Jantan	5	3,08 ± 0,18 <sup>b</sup>	-
		Betina	5	1,87 ± 0,10 <sup>tb</sup>	-
III	DT (180)	Jantan	5	4,33 ± 0,09 <sup>tb</sup>	-
		Betina	5	1,33 ± 0,18 <sup>b</sup>	-
IV	DT (1462)	Jantan	5	4,04 ± 0,11 <sup>tb</sup>	-
		Betina	5	1,51 ± 0,06 <sup>b</sup>	-
V	DT (12500)	Jantan	5	3,87 ± 0,06 <sup>tb</sup>	-
		Betina	5	1,64 ± 0,05 <sup>tb</sup>	-

Keterangan :

DT = Suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao*

X ± KB = purata kenaikan berat badan per hari ± kesalahan baku

<sup>tb</sup> relatif terhadap kelompok I (kontrol) perbedaan tidak bermakna (p > 0,05)

<sup>b</sup> relatif terhadap kelompok I (kontrol) perbedaan bermakna (p < 0,05)

<sup>c</sup> Gejala-gejala yang diamati meliputi berbagai gejala yang terkait dengan gangguan system saraf pusat dan somatomotor, saraf otonom, pernafasan, kaediovaskular, saluran cerna, genitorinari, kulit dan bulu, membrane mukosa, dan mata.

yang terkena nodul tumor paru-paru sebesar 25%, dengan prosentase penghambatan terhadap tumor paru sebesar 50%.

Walaupun hampir semua perlakuan memberikan penurunan terhadap pertumbuhan kanker paru, namun dari tinjauan jumlah nodul rata-rata per paru secara uji statistika dengan metode *Mann-Whitney* hanya perlakuan inisiasi dosis II dan *post* inisiasi dosis I yang memberikan perbedaan yang signifikan terhadap kontrol DMBA (P<0,05). Sehingga dapat dikatakan bahwa perlakuan inisiasi dosis II dan *post* inisiasi

dosis I mampu menghambat jumlah nodul tumor rata-rata per paru tikus.

## B. Uji Ketolsikan akut

### Potensi Ketoksikan Akut (LD<sub>50</sub>)

Seperti terlihat pada Tabel 8, sampai pada hari ke 14 setelah pemberian suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao* lewat oral peringkat dosis 20 – 12500 mg/Kg BB, tidak ditemukan adanya tikus jantan maupun betina yang mati Berarti harga LD<sub>50</sub> larutan ekstrak murni *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao* pada tikus, tidak dapat dihitung

atau dinyatakan dengan harga pasti. Harga yang dapat dinyatakan hanya harga LD<sub>50</sub> semunya, sebatas peringkat dosis tertinggi yang secara teknis dapat diterima oleh hewan uji yakni lebih besar dari 12500 mg/Kg BB atau setingkat lebih kurang 625 kali dosis terendah (meliputi dosis terapi pada manusia)

Pengamatan fisik gejala-gejala toksik data yang dikumpulkan berupa perubahan berat badan (dinyatakan sebagai purata kenaikan berat badan perhari (ADG) serta gejala-gejala toksik yang muncul pada tikus selama 14 hari setelah pemberian suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao*. (Gambar 4-5: Tabel 9).

Perubahan berat badan Seperti terlihat pada Tabel 9, purata kenaikan berat badan per hari (ADG) jantan maupun betina kelompok II-IV (setelah pemberian suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao* dosis 17,80-11128,59mg/Kg BB), bila dibandingkan dengan kelompok I (kontrol PVP 10%), sebagian besar menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ( $P > 0,05$ ). Secara keseluruhan dapat dikatakan bahwa pemberian larutan ekstrak murni *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao* 20 – 12500 mg/Kg BB tidak mempengaruhi perkembangan berat badan tikus jantan maupun betina secara nyata.

Gejala-Gejala Toksik (Klinik) sampai dengan hari ke 14 setelah pemberian suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao* dosis 20 – 12500 mg/Kg BB pada tikus jantan dan betina, tidak teramati adanya gejala-gejala toksik yang berarti. Dengan kata lain, pemberian suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian*

*Ran Ling Yao* sampai dengan peringkat dosis 12500 mg/Kg BB ( $\pm$  setingkat 625 kali dosis terendah (meliputi dosis terapi), tidak mempengaruhi sistem susunan saraf pusat dan somatomotor, saraf otonom, pernafasan, kardiovaskular, saluran cerna, genito urinary, membran mukosa dan mata.

Patologi Organ (Spektrum Efek toksik), hasil pemeriksaan gros patologi terhadap organ-organ penting tikus jantan maupun betina (paru, jantung, hati, limpa, ginjal, lambung, usus) setelah pemberian suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao* sampai dengan dosis 12500 mg/Kg BB, dibandingkan dengan kelompok kontrol, tidak ditemukan adanya perubahan yang berarti. Temuan ini diperkuat oleh hasil pemeriksaan histopatologinya terhadap sel hati, ginjal, paru, jantung, dan usus yang memperlihatkan tidak adanya perubahan morfologi dan gambaran histologi.

Temuan di atas memperlihatkan bahwa sampai dengan dosis tertinggi yang dapat diterima oleh hewan uji, secara akut suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao* tidak menunjukkan spektrum efek toksik khas yang berarti.

## PEMBAHASAN

Tahap–tahap karsinogenesis secara umum ada beberapa tahap: i) Inisiasi merupakan tahap pertama karsinogen hasil dari perubahan genetik yang mengakibatkan proliferasi sel yang abnormal dari sebuah sel. (Schneider 1997); ii) promosi yaitu fase terjadinya

perubahan genotip yang disertai dengan perubahan fenotip yang meliputi mutasi pada onkogen hingga dapat menyebabkan adenoma yang kemudian akan terjadi kehilangan salah satu fungsi dari gen sehingga menyebabkan adenoma akhir (Meiyanto 1999; Ulfa1999); iii) progresi yaitu terjadinya aktivasi onkogen dan kehilangan fungsi dari enzim topoisomerase sehingga akan menyebabkan karsinoma dan metastatis (Meiyanto 1999), dan yang terakhir adalah; iv) metastesis yaitu proses yang melibatkan beberapa tahap pemisahan, termasuk pemisahan sel kanker dari tumor primer, masuk ke dalam sirkulasi atau system limfe dan menempel pada permukaan jaringan yang baru (Schneider 1997).

Kanker disebabkan oleh beberapa faktor; faktor lingkungan mempunyai keterkaitan erat dengan karsinogenesis kimiawi, karena berbagai macam karsinogen kimia dapat ditemui di lingkungan baik di air, tanah, udara maupun di dalam bahan alami. Salah satu karsinogen kimiawi tersebut adalah benzo[ $\alpha$ ]pirena (BP) yang banyak ditemui di udara dan dapat berasal dari asap gas buang motor, asap tembakau, asap generator pembangkit tenaga maupun di dalam daging yang dipanggang dengan arang (Sugiyanto dkk. 1993).

Untuk melakukan uji coba infeksi dan pengobatan tumor seperti pada penelitian ini, tikus yang diberi obat pada fase post inisiasi, kenaikan ketahanan

hidup pada bulan kedua belum nampak nyata. Kenyataan tersebut dapat disebabkan karena kemungkinan obat yang diberikan belum memberikan efek yang langsung melainkan memerlukan akumulasi di dalam tubuh untuk memberikan efek yang nyata sehingga hewan yang telah terpapar dan terinisiasi terlalu kuat oleh karsinogen yang diberikan terkena efek toksik yang tidak teratasi. Namun demikian, pada bulan keempat, saat dimana pertumbuhan tumor umumnya sudah mencapai tingkat invasi, ekstrak tersebut mampu meningkatkan ketahanan hidup hewan percobaan. Hasil ini memberikan harapan bahwa ekstrak tersebut kemungkinan mengandung senyawa-senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan tumor dan sekaligus mampu meningkatkan ketahanan yang umumnya melalui peningkatan system imun.

Pemberian obat dilakukan pada fase inisiasi tumor karena pada fase inisiasi ini terjadi perubahan genetik dari sel normal yang disebabkan karena BP. Perubahan genetik ini merupakan awal dari fase inisiasi. Perubahan genetik ini dapat mengakibatkan proliferasi sel normal yang berlebihan sehingga akan mendesak jaringan atau sel-sel normal disekitarnya. Pada fase inisiasi ini bisa juga disebabkan oleh adanya interaksi antara metabolit BP dengan DNA.

Sebelum terbentuk metabolit BP yang reaktif terlebih dahulu BP diaktivasi oleh enzim *sitokrom p-450* yang ada di hepar sehingga akan terbentuk suatu *epoksida* yang merupakan zat antara pada metabolit BP yang sangat reaktif secara kimia. Kereaktifan zat ini dapat

menyebabkan struktur protein, DNA dan RNA termodifikasi sehingga dapat mengakibatkan perubahan fungsi dari makromolekul tersebut. Setelah terbentuk *epoksida*, dengan bantuan *enzim hidrase epoksida*, akan terbentuk *proximate carcinogen* yang akan dioksidasi lagi oleh enzim *sitokrom --P-450* menjadi metabolit karsinogen yang disebut *ultimate carcinogen*.

*Ultimate carcinogen* atau metabolit karsinogen ini bersifat elektrofilik sehingga mampu berinteraksi dengan makromolekul dalam tubuh yang bersifat nukleofilik seperti DNA, RNA dan protein. Interaksi ini akan membentuk suatu ikatan kovalen antar *ultimate carcinogen* atau metabolit karsinogen dengan DNA sehingga dapat menyebabkan kesalahan replikasi DNA, hibridisasi sel dan perubahan pada kromosom. Interaksi ini juga dapat menyebabkan kesalahan replikasi dalam pembentukan pasangan basa pada saat replikasi DNA, sehingga sel akan mengalami mutasi dan mengakibatkan perubahan fungsi dari sel tersebut. Sehingga hal ini dapat menyebabkan sel normal berubah menjadi sel kanker akibat dari perubahan fungsi tersebut.

Selanjutnya hasil penelitian juga menunjukkan bahwa terjadinya penurunan terhadap pertumbuhan kanker paru, perlakuan inisiasi dosis II dan *post* inisiasi dosis I mampu menghambat jumlah nodul tumor rata-rata per paru tikus.

Hasil tersebut diatas menunjukkan bahwa ekstrak **CSTRLY** tersebut pada dosis yang digunakan mampu

menghambat proses karsinogenesis pada tumor paru karena karsinogen BP maupun DMBA, baik pada fase inisiasi maupun fase *post* inisiasi. Penghambatan pada fase inisiasi dapat terjadi pada tahap-tahap metabolisme karsinogen, baik pada tahap pertama aktivitas ataupun pada tahap kedua, yaitu reaksi konjugasi. Mekanisme seperti ini umum terjadi pada senyawa-senyawa alam, khususnya yang tergolong dalam senyawa polifenol, karena senyawa polifenol umumnya bersifat antioksidan sehingga mampu menghambat proses oksidasi senyawa karsinogen oleh Mix Function Oxydation (MFO). Di samping itu, penghambatan dapat juga terjadi pada proses kerusakan DNA oleh karsinogen aktif atau adanya induksi perbaikan DNA akibat kerusakan tersebut. Mekanisme seperti ini juga dapat ditunjukkan oleh senyawa alam, misalnya Kurkumin.

Pada Fase *post* inisiasi awal umumnya sel-sel yang mengalami perubahan (transformasi) sudah terbentuk dan siap berkembang untuk menjadi tumor yang progresif. Umumnya sel-sel yang telah berubah tersebut akan mengalami promosi yang ditandai dengan meningkatnya proses pembelahan sel (proliferasi) akibat adanya pacuan dari senyawa-senyawa endogen (promoter). Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa ekstrak tersebut masih mampu menghambat pertumbuhan tumor pada fase ini.

Ada beberapa kemungkinan aksi dari ekstrak **CSTRLY** sehingga mampu menghambat pertumbuhan tumor yaitu:



**a) zat antiproliferasi**

Ekstrak **CSTRLY** kemungkinan dapat berlaku sebagai zat antiproliferasi melalui beberapa mekanisme. Mekanisme antiproliferasi ekstrak ini dengan jalan menghambat aktivasi dari *Protein kinase C (PKC)*. Protein ini memiliki peranan yang sangat penting dalam proses awal pembelahan sel yaitu berperan dalam aktivasi *Raf* melalui proses fosforilasi. Fosforilasi *Raf* ini akan memacu proses pembelahan sel (mitosis) melalui serangkaian reaksi yang terjadi di dalam sel. Dengan terhambatnya *PKC* berarti telah menghambat satu tahap dalam proses perkembangbiakan sel (proliferasi sel) sehingga bahan tersebut memiliki potensi sebagai antikanker atau sebagai bahan kemopreventif (Meiyanto 1999).

**b) Inhibitor cyclooxygenase (COX)**

Ada dua jenis *COX* yang merupakan isofom yang ditemukan hingga saat ini yaitu *COX-1* dan *COX-2*, yang keduanya memiliki aktivitas yang sama sebagai katalase sintesis prostanoïd dari asam arakhidonat. *COX-1* memiliki peranan yang penting dalam menjaga proses-proses fisiologis pada berbagai organ dan jaringan. *COX-2* diekspresi karena adanya rangsang tertentu dan berfungsi sebagai pendukung *COX-1* (Dubois dkk, 1998 cit Meiyanto, 1999). Pada beberapa sel kanker, ekspresi *COX-2* menunjukkan adanya peningkatan yang sangat tinggi apabila dibandingkan dengan sel normal (Crofford 1996 cit Meiyanto 1999).

Mekanisme penghambatan dari ekstrak **CSTRLY** ini kemungkinan

sebagai inhibitor dan *repressor COX-2*. Jaringan yang mengalami inflamasi akan meningkatkan ekspresi dari *COX-2* yang nantinya kan mengakibatkan overproduksi prostanoïd termasuk di dalamnya adalah prostaglandin (PG). Pada sel-sel kanker, over-ekspresi *COX-2* yang berakibat pada overproduksi prostanoïd akan menyebabkan peningkatan proliferasi sel (Kinoshita 1999 cit Meiyanto, 1999) dan akan mencegah proses apoptosis (Meiyanto 1999).

Adanya *COX inhibitor*, maka overproduksi prostanoïd akan dicegah dan mencegah proliferasi sel serta memacu apoptosis. Proses apoptosis dipacu karena adanya akumulasi asam arakhidonat akibat adanya *inhibitor COX*. Akumulasi asam arakhidonat akan mengaktifkan enzim *sphingomyelinase* yang mengkatalisis pembentukan *ceramide* dari *sphingomyelin*. *Ceramide* merupakan upregulasi dari proses apoptosis (Meiyanto 1999).

**c) Bahan pemacu apoptosis**

Apoptosis merupakan kematian sel secara terprogram atau program bunuh diri dari sel. Apoptosis memiliki peranan yang penting dalam menjaga homeostatis perkembangbiakan sel dan dengan adanya deregulasi bisa berakibat timbulnya berbagai macam penyakit (Evan & Littlewood, 1998 cit Meiyanto, 1999). Pada sel kanker apoptosis ini telah mengalami gangguan sehingga sel akan mengalami metastase (Peter *et.al.* 1997 cit Meiyanto 1999).

Proses apoptosis dapat dipengaruhi oleh jalur *p53-Bax* yang merupakan protein *tumor suppressor* dan

*regulator* yang diaktivasi oleh adanya kerusakan DNA atau adanya stress tertentu pada sel. Protein ini dapat memacu proses apoptosis melalui peningkatan ekspresi *Bax*, gen yang menjadi suatu protein *Bax* oleh *p53* belum cukup untuk memacu proses apoptosis sehingga masih diperlukan pemacu lainnya. *Bax* bersama-sama dengan protein lainnya akan mengaktifkan *cytocom c* (*cyt c*) yang dilepas dari mitokondria dan selanjutnya akan terjadi aktivasi berantai terhadap *caspase3* sehingga apoptosis terjadi (Meiyanto 1999).

Oleh karena penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan untuk mengetahui efek ekstrak CSTRLY dalam menghambat proses karsinogenesis, khususnya pada fase inisiasi dan post inisiasi awal. Untuk mengetahui efeknya terhadap kanker yang sudah dalam stadium lanjut (metastasis) masih diperlukan rancangan penelitian lagi yang merupakan kelanjutan dari penelitian ini. Di samping itu untuk memastikan mekanismenya sebagai penghambat perkembangan kanker pada tahap inisiasi atau post inisiasi awal perlu dilakukan penelitian tersendiri. Penelitian akan lebih sempurna bila dilakukan pencarian senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak tersebut dan ditambah dengan penelitian secara *invitro* menggunakan cell lines yang dikembangkan dari sel kanker manusia.

## KESIMPULAN

Pemberian ekstrak **Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao**

**(CSTRLY), PT Daun Teratai** sebanyak 3 hari sekali selama 30 hari setelah kelahiran cenderung dapat menurunkan prosentase mencit yang terkena tumor dan prosentase tumbuhnya tumor pada paru mencit karena karsinogen Benzo(a)pirena (BP) dan karsinogen 7,12-Dimethylbenz[*a*]anthracene (DMBA).

Pada kelompok perlakuan DMBA yang diberi ekstrak **CSTRLY** dosis 450 mg/kg BB dan dosis 750 mg/kg BB bila dibandingkan dengan kelompok kontrol kanker (DMBA) menunjukkan penurunan prosentase jumlah nodul kanker dan diameter nodul kanker rata-rata masing-masing sebesar 53,59% ; 61,67% dan 27,80% ; 54,64%. Pada perlakuan dengan BP, ekstrak dengan dosis 450 mg/kg BB belum dapat menurunkan prosentase kejadian tumor pada paru mencit tetapi dapat menurunkan prosentase tumbuhnya tumor pada paru mencit sebesar 50,74%; ekstrak dengan dosis 750 mg/kg BB dapat menurunkan prosentase kejadian tumor pada paru dan dapat menurunkan prosentase tumbuhnya tumor pada paru mencit

Pada kelompok perlakuan *post* inisiasi yang diberi ekstrak **CSTRLY** dosis 450 mg/kg BB dan dosis 750 mg/kg BB bila dibandingkan dengan kelompok kontrol kanker (DMBA) menunjukkan penurunan prosentase jumlah nodul kanker dan diameter nodul kanker

Pada percobaan dengan tikus, perlakuan inisiasi dosis 450 mg/kg BB mampu menurunkan prosentase tikus yang terkena nodul tumor paru-paru

sebesar 25% dengan prosentase penghambatan terhadap tumor paru sebesar 50%. Dosis 750 mg/kg BB mampu menurunkan prosentase tumbuhnya nodul tumor paru sebesar 41,7% dengan prosentase penghambatan terhadap tumor paru sebesar 83,4%. *Post* inisiasi dosis 450 mg/kg BB mampu menurunkan prosentase tikus yang terkena nodul tumor paru-paru sebesar 38,9% dengan prosentase penghambatan terhadap tumor paru sebesar 77,8%. *Post* inisiasi dosis 750 mg/kg BB mampu menurunkan prosentase tikus yang terkena nodul tumor paru-paru sebesar 40% dengan prosentase penghambatan terhadap tumor paru sebesar 80%.

Potensi ketoksikan akut-oral suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao* pada tikus jantan dan betina, termasuk kategori ***minimal praktis tidak toksik*** ( $LD_{50}$  semu > 12500 mg/Kg BB)

Pemberian suspensi *Kapsul Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao* 20 – 12500 mg/Kg BB ( $\pm$  625 kali dosis terapi), tidak menunjukkan gejala – gejala toksik yang berarti.

Sampai dengan dosis tertinggi yang dapat diterima oleh hewan uji ( $\pm$  setingkat 625 kali dosis terapi) tidak menunjukkan spektrum wujud efek toksik – khas yang berarti.

Penggunaan ekstrak **Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao (CSTRLY)** secara klinik dapat menghambat pertumbuhan sel kanker pada hewan uji

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulia mengucapkan banyak terimakasih kepada Prof.Dr. Ibnu Gholib Ganjar, DEA.,Apt, Drs. Mulyono, Apt, Drs. Agung Endro MSi.,Apt, Drs. T.N. Syaifullah, MSi.,Apt atas bantuannya dalam menyelesaikan proyek penelitian ini. Penelitian ini terlaksana karena menggunakan bahan baku yang diperoleh dari PT. Daun Teratai.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim 1978. *Enviromental Health Criteria 6: Principal and Method for Evaluating the Toxicity of Chemicals*, Part I, WHO, Geneva.
- Anonim, 1992. *Fitofarmaka dan Pedoman Fitofarmaka*, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional: Jakarta.
- Anonim, 2000. Sehat dengan Sistem Adaptogen, *Majalah Panji Masyarakat*, No. 28 Tahun IV, 51-54, Jakarta.
- Cassady, JM, WM. Baird & CJ. Chang. 1999, Natural Products As A Source Of Potential Cancer Chemotherapeutic And Chemopreventive Agents, *Journal Of Natural Products*, 53 (1), 23-41.
- Dean, M. 1998, Cancer as A Complex Development Disorder, *Cancer Res* 58: 5633-5636
- Donatus, I.A., D. Suhardjono, Nurlaila., Sugiyanto, L. Hakim, D. Wahyono,

- Mulyono. 1992. *Petunjuk Praktikum Toksikologi*, Edisi I, Lab. Farmakologi & Toksikologi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Gibson, GG. & PF. Skett. 1991, *Pengantar Metabolisme Obat*, Aisyah, I. B Penterjemah. 88-107, 245-251, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Hanahan, D.&Weinberg R.A., 2000, The Hallmark of Cancer, *Cell*, 1000: 57-70
- [http://www.google.com/medline/journal/pseudo\\_ginseng](http://www.google.com/medline/journal/pseudo_ginseng)
- King, RJB. *Cancer Biology*, 2<sup>nd</sup> Ed., 157-173, Pearson Education Ltd., London
- Loomis, TA. 1978. *Essentials of Toxicology*, 3<sup>rd</sup> ed, Lea & Febiger, Philadelphia.
- Meiyanto, E. 1999. Kurkumin Sebagai Obat Kanker: Menelusuri Mekanisme Aksinya, *Majalah Farmasi Indonesia*. 10: 227.
- Muchlisoh, 1998. Pengaruh Pra Perlakuan Benzo[á]pirena Terhadap Daya Anti Inflamasi Aspirin dan Indometazin Pada Tikus Putih Jantan, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Murray, RK, DK.Granner, PA. Mayes, & VW.Rodwel. 1990, *Biokimia Harper*, Edisi ke-24, Alih Bahasa Andry Hartono, 784-807, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Nafrialdi & SG. Ganiswara. 1995, Antikanker dan Imunosupresan, dalam Ganiswara, S.G., Setiabudy, R., Suyatna, F.D. & Purwastyastuti (Eds.), *Farmakologi dan Terapi*, Edisi keempat, 686-690, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Salmon, ES. & Sartorelli, AC., 1998, dalam Katzung, B.G. (Eds.), *Farmakologi Dasar dan Klinik*, edisi VI, diterjemahkan oleh staf dosen Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 857-860, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Schneider, KA. 1997, Cancer Genetics, *Encyclopedia Of Human Biology*, 2<sup>nd</sup> edition, Volume 2, 312-315, Academic Press, London.
- Sugiyanto, B. Sudarto & E. Meiyanto. 1993. *Efek Penghambatan Karsinogenesis Benzo[á]pirena Oleh Preparat Tradisional Tanaman Gynura Sp. Dan Identifikasi awal Senyawa Yang Berkhasit*, Laporan Penelitian P4M, Dirjen Dikti, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Ulfa, EM. 1999, *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Gymura Procumbens (Lour.) Merr. Pada Fase Pre Inisiasi Sampai Inisiasi Pertumbuhan Tumor Lambang Mencit Karena Benzo[a]pirena*, Skripsi, Fakultas Farmasi

- Universitas Gadjah Mada,  
Yogyakarta.
- van de Velde, C.J.H., Bosman, F.T., &  
Wagner, 1999, *Onkologi*, Alih  
bahasa oleh Arjono, 4-24, 333-  
345, Gadjah Mada University  
Press, Yogyakarta.
- World Health Organization (WHO),  
1993, *Research Guidelines for  
Evaluating the Safety and  
Efficacy of Herbal Medicines*,  
WHO, Manila.